INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Mariana SPRINCEAN

Consultul medico-genetic și diagnosticul prenatal în contextul Geneticii Medicale

Elaborare metodică la disciplina Genetică Medicală pentru studenții facultății Medicină Generală

CHIȘINĂU
2013

INSTITUŢIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

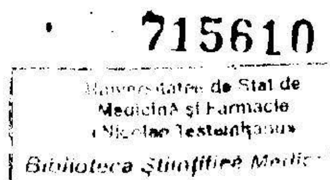
Facultatea de Educaţie Continuă
în Medicină şi Farmacie

Curs Genetică Medicală
Institutul Mamei şi Copilului Centrul de Sănătate
a Reproducerii şi Genetică Medicală

Mariana SPRINCEAN

Consultul medico-genetic şi diagnosticul prenatal în contextul Geneticii Medicale

Elaborare metodică la disciplina Genetică Medicală pentru studenţii facultăţii Medicină Generală



CHIŞINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

CZU 618.3-056.7(076.5)
S 74

Aprobat de Consiliul Metodic Central al IP USMF „Nicolae Testemiţanu", proces-verbal nr. 4 din 27 februarie 2013

Autor: *Mariana Sprincean*, dr., conferenţiar universitar

Recenzenţi: *M. Strătilă*, dr. med., conferenţiar cercetător
N. Barbova, dr. med., conferenţiar universitar

Redactor: *Lidia Ciobanu*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAŢIONALE A CĂRŢII

Sprincean, Mariana.

Consultul medico-genetic şi diagnosticul prenatal în contextul Geneticii Medicale: Elab. metodică la disciplina Genetică Medicală pentru studenţii fac. Medicină Generală / Mariana Sprincean; Inst. Publică Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Fac. de Educaţie Continuă în Medicină şi Farmacie. – Chişinău: CEP *Medicina*, 2013. – 41 p.

50 ex.

ISBN 978-9975-113-87-8.

618.3-056.7(076.5)
S 74

ISBN 978-9975-113-87-8

Cuprins

Introducere

Obiectivele elaborării metodice „Consultul medico-genetic şi diagnosticul prenatal în contextul Geneticii Medicale" constau în familiarizarea studenţilor cu principalele caracteristici ale consultului medico-genetic, precum şi în formarea abilităţilor necesare unui medic în vederea stabilirii unui diagnostic exact şi a deprinderilor pentru implementarea unor măsuri de profilaxie şi diagnostic prenatal ale bolilor genetice în contextul consilierii pacienţilor cu patologii ereditare.

Tematica prezentată în cadrul elaborării de faţă face parte integrantă din cursul de Genetică Medicală predat studenţilor anilor IV şi VI, facultatea Medicină Generală. Scopul cursului de Genetică Medicală constă în familiarizarea studenţilor cu ansamblul conceptelor şi principiilor specifice domeniului **Geneticii Medicale,** cu totalitatea concepţiilor şi abordărilor care se referă la metodologia de consult medico-genetic în cadrul căruia diagnosticarea şi profilaxia bolilor genetice posedă un loc distinct. Sarcina principală a disciplinei constă în studierea dezvoltării domeniului **Geneticii Medicale** ca disciplină de studiu, a istoricului evoluţiei concepţiilor cu privire la bolile genetice, diagnosticul şi profilaxia acestora, contribuind la însuşirea de către studenţi a anomaliilor cromozomiale numerice şi structurale, bolilor monogenice autozomal-dominante, autozomal-recesive, X-lincate.

Cunoştinţele însuşite în baza elaborării metodice „Consultul medico-genetic şi diagnosticul prenatal în contextul Geneticii Medicale" vor contribui la perfecţionarea viitorilor specialişti în domeniul medicinei şi în special în domeniul **Geneticii Medicale.** Deprinderile însuşite de către studenţi le vor permite acestora să se integreze mai armonios în instituţiile medicale din cadrul sistemului de asistenţă medico-genetică. De asemenea, abilităţile formate în cadrul cursului vor crea condiţii pentru prestarea mai calitativă a serviciilor din sfera medicinei în genere şi mai cu seamă în domeniul asigurării sănătăţii genetice a populaţiei Republicii Moldova.

Scopul lucrării:

Familiarizarea studenţilor cu principalele etape de evoluţie a disciplinei Genetica Medicală, cu principalele caracteristici ale consultului medico-genetic şi diagnosticului prenatal, cu principalele metode de diagnostic şi profilaxie aplicate în cadrul consultului medico-genetic persoanelor din grupurile de risc sporit pentru boli genetice.

Obiectivele lucrării:

- A însuşi specificul, etapele fundamentale şi particularităţile consultului medico-genetic.
- A însuşi metodologia specifică pusă în practică în cadrul consultului medico-genetic.
- A însuşi principalele criterii şi posibilităţi de diagnostic prenatal ale bolilor genetice, aplicând metode invazive şi neinvazive.

Abilităţi practice:

- Abilitate în însuşirea metodologiei consultului medico-genetic.
- Deprindere de efectuare a diagnosticului prenatal în cadrul consultului medico-genetic.
- Abilitate în alcătuirea arborelui genealogic al persoanei şi culegerea datelor anamnestice.
- Abilitate în identificarea patologiilor genetice în stadiul prenatal.
- Deprindere profesională în diferenţierea diverselor grupe de risc genetic.

Tema 1. ASPECTE ISTORICE SI METODOLOGICE ALE GENETICII MEDICALE

Primele date cu privire la unele maladii genetice şi malformaţii congenitale la om au fost făcute încă în antichitate de către Hippocrates (460–370 î.e.n.), întemeietorul medicinei, care a remarcat că unele malformaţii au o frecvenţă mult mai mare în unele familii.

În secolul al XVIII-lea, medicul P. Maupertius a început unele cercetări privind incidenţa familială pe baze statistice a unor malformaţii, cum este polidactilia, sau a unor maladii ereditare, cum este albinismul.

În secolul al XIX-lea, F. Galton a elaborat metoda studiului gemenilor monozigoţi. Redescoperirea legilor lui Mendel la începutul secolului al XX-lea a determinat avântul cercetărilor de genetică umană şi a dus la descoperirea faptului că unele caractere ereditare se transmit după tipul mendelian. O contribuţie remarcabilă la dezvoltarea cercetărilor de genetică umană a avut medicul englez A.E. Garrod, care a descoperit existenţa unor maladii metabolice ereditare.

Dezvoltarea citogeneticii a dus, printre altele, şi la studiul detaliat al cromozomilor umani. Astfel, în anul 1956, doi cercetători suedezi au publicat un articol în care arătau că numărul cromozomilor în celulele umane este 46, ca urmare a studiilor întreprinse asupra a peste 265 de celule embrionare cultivate artificial.

În anul 1958, odată cu descoperirea că fitohemaglutinina, o substanţă extrasă din fasole, este capabilă să inducă diviziunea leucocitelor, a devenit posibilă cultura de sânge periferic, metodă rapidă şi foarte eficientă de studiu al cromozomilor umani.

În anul 1959, J. Lejeune, M. Gautier si R. Turpin au descoperit că sindromul Down, cunoscut încă din secolul al XIX-lea, este cauzat de trisomia 21. Din acest moment se poate spune că citogenetica umană a devenit o disciplină medicală. Ulterior, o dată cu elaborarea metodelor de bandare cromozomială, s-au făcut progrese importante în studiul cariotipului uman, în identitatea restructurărilor numerice şi structurale ale cromozomilor, corelat cu diverse maladii ereditare şi malformaţii congenitale. Studiile de genetică umană au arătat modul cum se transmit la descendenţi o seamă de caractere normale şi patologice.

Relaţia dintre genetică şi medicină trebuie analizată dintr-o perspectivă istorică, urmărind modul în care evoluţia geneticii a interferat

şi influenţat în timp evoluţia medicinei, ajungând la stadiul actual de „medicină moleculară". Interacţiunea dintre medicină şi genetică a fost permanentă, bidirecţională şi foarte productivă, mai ales în ultimele decenii. Principalele etape şi evenimente din evoluţia geneticii sunt:

1. ***Etapa preştiinţifică*** (până la 1865).

La această etapă s-au realizat numeroase observării corecte privind agregarea familială şi transmiterea ereditară a unor boli (hemofilie, polidactilie, albinism); numeroase interpretări erau însă, eronate. Se caracterizează prin lipsa cunoştinţelor privind procesele de bază (concepţie, reproducere etc.), eludarea analizei şi absenţa unei teorii generale, convingătoare, care să explice fenomenele ereditare.

2. ***Etapa fundamentării geneticii ca ştiinţă şi a introducerii acesteia în medicină*** (1865–1960).

Fundamentarea geneticii ca ştiinţă a fost făcută de către Gregor Mendel (1865), care introduce conceptul genei şi formulează legile eredităţii. La începutul secolului al XX-lea, prin contribuţia mai multor cercetători, dar mai ales a lui T. H. Morgan (primul Premiu Nobel pentru genetică) se formulează teoria cromozomică a eredităţii. Apar primele studii de genetică în medicină: F. Galton (1890) analizează unele caractere umane complexe, „cantitative" (talia, inteligenţa), introduce conceptul interacţiunii dintre ereditate şi mediu, iniţiază studiul gemenilor şi dermatoglifelor; A. Garrod (1902) introduce mendelismul în medicină prin studiul primelor „erori înnăscute de metabolism" (alcaptonuria, albinismul, cistinuria şi pentozuria), precum şi ideea „individualităţii biochimice", prin care explică răspunsurile diferite la droguri şi infecţii ale unor persoane diferite.

În deceniile cinci şi şase începe era geneticii moleculare, prin demonstrarea rolului genetic al ADN (Avery et al., 1944) şi descoperirea modelului structurii ADN (Watson şi Crick, 1953). Apariţia geneticii medicale a fost determinată de două descoperiri remarcabile: L. Pauling (1949) demonstrează că o boală ereditară, anemia hemolitică cu hematii în seceră (sicklemia sau drepanocitoza), este produsă de o hemoglobină anormală (Hb S), care se deosebeşte de Hb A prin înlocuirea unui singur aminoacid; sicklemia devine prima boală moleculară identificată la om; J. Lejeune (1959) descoperă prima anomalie cromozomică la om, trisomia 21, în sindromul Down.

3. ***Dezvoltarea geneticii medicale*** (1960 – 1970).

În această scurtă perioadă („deceniul de aur") se acumulează numeroase dovezi privind rolul important al factorilor genetici în producerea bolilor umane. Concomitent cu reducerea marcată a frecvenței bolilor infecțioase și nutriționale, a devenit evident că bolile genetice sau condiționate genetic reprezintă, cel puțin în țările dezvoltate, o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, o problemă de sănătate publică.

S-au amplificat aplicațiile practice ale geneticii medicale, care capătă o pondere tot mai importantă în practica medicală; dintre acestea menționăm: perfecționarea diagnosticului bolilor metabolice și a depistării sistematice la nou-născuți a unor boli frecvente și curabile (fenilcetonuria, hipotiroidia congenitală); ameliorarea tehnicilor de analiză cromozomică, prin metode noi de marcaj în benzi, care permit identificarea precisă a unor anomalii structurale minime; dezvoltarea sfatului genetic (evaluarea riscului de apariție a unor boli genetice în familii); introducerea și amplificarea diagnosticului prenatal; optimizarea tratamentului simptomatic și patogenic în diferite boli genetice, care încetează să mai fie „fără speranțe terapeutice".

4. ***Noua genetică umană și medicină moleculară*** (1980 →).

a) *Revoluția metodologică a geneticii moleculare.*

Până în anul 1970 genele erau entități virtuale, inaccesibile analizei biochimice. La începutul deceniului opt se descoperă tehnici performante de analiză directă a ADN, a genei. Ele au permis: identificarea și localizarea unor gene; izolarea și clonarea lor; descifrarea „mesajului" genelor (prin secvențializarea ADN) și, eventual, expresia lor în diferite celule-„gazdă", în care se obțin proteinele codificate de genă. Aceste tehnici de „manipulare genetică" sau „ADN recombinant" reprezintă o veritabilă „inginerie genetică".

Genetica iese din cadrul său abstract și începe o nouă eră a geneticii moleculare. Ea produce o veritabilă revoluție în biologie, deoarece deschide calea înțelegerii marilor enigme: originea vieții, evoluția, diferențierea celulară și morfogeneza, senescența, organizarea și funcționarea sistemului nervos și imun, cancerul etc. Inițial, noile metodologii ale geneticii moleculare au fost receptate de către lumea științifică cu justificată teamă, atribuindu-li-se pericolul unor consecințe nefaste și necontrolabile. Rezervele s-au dovedit ulterior puțin justificate și, treptat, „ingineria genetică", simplificându-și procedurile inițiale și crescându-și gradul de accesibilitate, a „invadat" toate sectoarele biologiei și în special medicina.

b) *Noua genetică umană şi medicina moleculară.*

Cu ajutorul tehnicilor de analiză moleculară a început descifrarea şi cartografierea genomului uman. Până în prezent au fost identificate şi localizate pe cromozomii umani peste 10 000 de gene normale şi mutante. S-au studiat efectele unor gene „importante" în fiziologia şi patologia umană: genele pentru imunoglobuline, interferoni, factori de creştere, receptori hormonali, lipoproteine, colagen, oncogene etc.

Anatomia şi fiziologia, normală şi patologică, a genomului uman determină o abordare moleculară a tuturor problemelor de genetică medicală; deoarece ea este atât de diferită de abordările anterioare, a fost numită „noua genetică umană".

Restructurându-şi elementele sale fundamentale, prin introducerea anatomiei şi fiziologiei genomice, medicina anilor '90 devine o medicină moleculară. Eforturile şi realizările cele mai mari s-au făcut în domeniul elucidării mecanismelor moleculare de producere a bolilor. Afecţiunile genetice au fost, fireşte, primul beneficiar al aplicării noilor tehnici de analiză moleculară. În ultimii ani se constată însă, o extensie a câmpului de acţiune al analizei patogeniei moleculare la bolile comune: cancerul, boala coronariană, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială etc., încercându-se descoperirea genelor implicate în predispoziţia la boală. Pe baza cunoaşterii mecanismelor moleculare s-au introdus noi metode de diagnostic şi tratament, care se adresează moleculelor implicate în procesele patologice. În acest context, rolul geneticii medicale devine din ce în ce mai important.

Cronologia principalelor progrese în genetică:

Anul 1953. Savanţii englezi Francis Crick şi Geims Watson au elaborat modelul structurii moleculei de ADN şi au publicat desenul dublei spirale în revista „Nature". Această descoperire a proprietăţilor şi funcţiilor biologice unice ale ADN a constituit fundamentul unei noi ere a geneticii moleculare, iar cercetătorii au fost premiaţi cu Premiul Nobel.

Anul 1956. Gio Hin Tijo, lucrând în S.U.A., a constatat că celulele umane conţin 46 de cromozomi.

Anul 1958. Artur Korngerg a descoperit fermentul ADN-polimeraza, care despiralizează dubla catenă de ADN. Acestea reprezintă aşa-numitele „foarfece" moleculare utilizate actualmente în ingineria genică.

Anul 1959. J.Lejeune, M.Gautier si R.Turpin au descoperit cauza sindromului Down, cromozomul 21 suplimentar (trizomia 21).

Anul 1966. Savantul pakistanez Har Horbind Haranu, datorită unor experimente în serie efectuate în cadrul Institutului Tehnic din Massaciusetsc (S.U.A.), a reuşit să pătrundă în codul genetic.

Anul 1970. Cercetătorii Diusberg şi Hanafiuza din S.U.A. au descoperit oncogenele, care cauzează cancerul.

Anul 1972. Berg şi Bozer (S.U.A.) au creat primul ADN recombinat, care a fost alcătuit din combinaţiile nucleotidice (baze azotate) elaborate programat de savanţi. Acest pas important în ingineria genică a demonstrat principial posibilitatea obţinerii unor celule cu anumite proprietăţi programate din timp.

Anul 1973. Primul experiment în istoricul ingineriei genice cu utilizarea plasmidelor – factori ereditari, situaţi în celulă extracromozomial, şi a moleculelor ADN, capabile să se dividă autonom, a fost efectuat de către savanţii americani. Kogen şi Boyer prin metoda splaisingului genetic au introdus plasmide intracelular, astfel, modificând informaţia ereditară în aceste celule.

Anul 1975. A fost observat un fenomen extraordinar: genomul maimuţei cimpanzeu coincide în 98,5% din cazuri cu cel uman.

Anul 1975. Cezar Milstein împreună cu colab. (S.U.A.) au determinat primul anticorp monoclonal – o proteină specifică, capabilă să se lege strict de o anumită substanţă–antigen.

Anul 1977. Savantul englez Frederic Senger, dublu laureat al Premiului Nobel, a elaborat metodele de bază în cercetarea structurii primare a proteinelor şi aşa-numita secvenţiere, care arată cum sunt alcătuite fragmentele unor sau altor gene. De asemenea, el a determinat structura chimică a moleculei de insulină şi structura genei, care codifică sinteza acesteia.

Anul 1978. „Genetec" – prima companie mondială, care a utilizat metodele ingineriei genetice, debutul producerii humulinei – analogul artificial al insulinei, elaborată de bacterii genetic modificate.

Anul 1983. A fost descifrat codul genetic al unei grave afecţiuni ereditare – coreea Hantington.

Anul 1985. Începe producerea în masă a utilajului pentru diagnosticul ADN cu o denumire cod PCR, care înregistrează reacţia de polime-

rizare în lanţ. Cu ajutorul acestora se poate determina predispunerea către cancerul glandei mamare, diabetul zaharat şi alte patologii.

Anul 1986. Vaccinul contra hepatitei B – primul vaccin sintetizat prin metoda ingineriei genetice.

Anul 1988. A debutat proiectul internaţional „Genomul Uman".

Anul 1990. Lourens Livermor (S.U.A.) a descoperit metoda de colorare cromozomială pe care savanţii au denumit-o abreviat metoda FISH (de la englezescul „fluorescence in situ hybridation"). Savantul a continuat lucrul asupra descifrării mai detaliate a genomului uman.

Anul 1990. A fost întreprinsă prima încercare de tratament genic al bolnavului care suferea de o formă gravă de imunodeficienţă combinată.

Anul 1993. Pentru prima dată au apărut roşii transgenice şi pastă de tomate.

Anul 1995. A fost descifrat complet genomul bacteriei Hemophillius influenzae.

Anul 1996. Clonarea primului mamifer.

Anul 1997. Geneticianul scoţian Ian Uilmut de la Institutul Roslinski, pentru prima dată în istoria omenirii, a clonat un animal – oaia Dolli.

Anul 1998. Două echipe de savanţi au clonat celule-stem, obţinute de la embrionul uman.

Anul 2000. A fost publicată carta genomului uman.

Anul 2002. Specialistul american în problemele sterilităţii Panaiotis Zavos, conducătorul Institutului de Andrologie din S.U.A., a iniţiat cercetări în domeniul clonării umane.

Metode contemporane de studiu al patologiilor genetice

Genetica medicală se dezvoltă în concordanţă cu elaborările metodelor noi de studiu. Până în anii '60 ai secolului al XX-lea se utilizau numai trei metode de bază: clinico-genealogică, metoda gemenilor şi metoda statistică. În anii precedenţi genetica medicală s-a îmbogăţit cu noi metode de studiu: metoda citogenetică, metoda molecular-genetică, metoda molecular-citogenetică, metode biochimice etc.

Metoda clinico-genealogică

Această metodă include în sine elaborarea şi analiza arborelui genealogic, adică urmărirea moştenirii caracterelor şi patologiilor în familie şi reprezintă metoda de bază în genetica clinică.

Scopul metodei:

1. Determinarea caracterului ereditar al patologiei.
2. Determinarea tipului de transmitere.
3. Determinarea cercului de persoane din familia dată, care necesită investigaţii pentru depistarea:
   - caracterelor preclinice ale patologiei;
   - purtătorilor heterozigoţi;
   - predispunerii ereditare la patologie.

Metoda gemenilor – se bazează pe compararea frecvenţei caracterelor la două grupe de gemeni: identici (monozigoţi) şi neidentici (dizigoţi). Metoda permite de al judeca despre aportul relativ al eredităţii şi mediului în forme concrete de patologie.

Metoda citogenetică – constă în cercetarea garniturii normale de cromozomi şi a anomaliilor de număr şi de structură ale cromozomilor.

Metoda molecular-genetică – permite determinarea modificărilor structurale şi funcţionale din acizilor nucleici în patologia ereditară.

Metoda biochimică – studiază un grup de patologii ereditare – fermentopatiile.

Metoda imunogenetică – se utilizează în studiul pacienţilor şi rudelor lor în cazurile de imunodeficienţă ereditară. Permite determinarea predispoziţiei ereditare cu ajutorul markerilor genetici (sistemul HLA).

Consultul medico-genetic

Consultul medico-genetic – reprezintă un tip de asistenţă medicală specializată şi este cea mai răspândită metodă de profilaxie a patologiei ereditare.

Subiecte de control:

- Caracterizaţi principalele etape istorice de evoluţie a disciplinei Genetica medicală ca domeniu al medicinei practice.
- Analizaţi istoricul evoluţiei geneticii medicale ca disciplină academică.
- Specificaţi obiectul de studiu al disciplinei Genetica medicală.

Tema 2. NOŢIUNI DE BAZĂ ALE GENETICII MEDICALE

Genetica medicală cercetează rolul eredităţii în etiologia patologiilor umane, corelarea legităţilor mendeliene şi transmiterea bolilor genetice de la o generaţie la alta, elaborează metode de diagnostic, tratament şi profilaxie a maladiilor genetice, inclusiv a patologiilor cu predispunere ereditară. Altfel spus:

Genetica medicală, constituind un domeniu cu o semnificaţie extrem de importantă din medicina teoretică, studiază aplicaţiile geneticii umane în practica medicală:

- mecanismele ereditare, care menţin homeostazi organismului şi determină sănătatea individului;
- importanţa factorilor ereditari (mutaţiile sau corelarea anumitor alele) în etiologia afecţiunilor;
- interacţiunea factorilor ereditari şi de mediu în patogeneza maladiilor;
- rolul factorilor ereditari în determinarea manifestărilor clinice ale afecţiunilor (ereditare şi neereditare);
- influenţa eredităţii asupra specificului terapiei farmacologice şi a altor tipuri de tratament.

Ca ştiinţă teoretică şi clinică, Genetica Medicală se direcţionează în studierea genomului uman, în citogenetică, genetică moleculară şi biochimică, imunogenetică, genetica dezvoltării, genetica populaţională, genetica clinică.

Genetica clinică studiază bolile genetice şi constituie o parte a geneticii medicale, adică utilizează posibilităţile sale la soluţionarea problemelor pacienţilor şi a familiilor lor: diagnostic, tratament, prognosticul şi profilaxia bolilor genetice. Actualmente genetica clinică se bazează pe genomică, citogenetică, genetica biochimică, imunogenetică, genetica formală, populaţională, epidemiologică, genetica celulelor somatice şi genetica moleculară.

Bolile genetice (peste 11.000 sunt descrise până în prezent) afectează orice organ sau ţesut, la orice vârstă, au o evoluţie severă, cronică, progredientă, cel mai des au un prognostic rezervat şi determină handicap fizic, neuro-motor, mental, senzorial. Potrivit statisticilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, circa 5% din totalul nou-născuţilor sunt afectaţi de o patologie genetică şi răspund în mare parte de rata înaltă a mor-

talităţii infantile. Menţinerea în viaţă şi îngrijirile acordate bolnavilor necesită cheltuieli considerabile. Iată de ce adoptarea unor programe unice de diagnostic şi profilaxie, acordarea sfatului genetic, screening-ul genetic şi diagnosticul prenatal pot contribui la sprijinul persoanelor cu patologii genetice.

Genetica este ştiinţa despre ereditate şi variabilitate.

Caracterul ereditar. Prin caracter ereditar se subînţelege caracterul care în condiţii normale manifestă tendinţa de a se moşteni cu mare fidelitate de la o generaţie la alta.

Cromozomii. Cromozomii sunt purtătorii materiali ai eredităţii şi reprezintă structuri filiforme, dinamice şi constante ale celulei, care sunt vizibile în timpul mitozei şi meiozei.

Cariotipul uman. Totalitatea caracterelor cantitative (numărul, dimensiunea, morfologia) şi calitative (structura fină a cromozomilor), determinate prin microscopiere într-o singură celulă, se numeşte **cariotip**.

În celulele somatice ale corpului uman, cromozomii se găsesc câte doi, formând o pereche (cromozomi omologi): unul de origine maternă şi altul de origine paternă, ambii de aceeaşi mărime şi formă. Aceasta este garnitura diploidă, care se notează cu **2n = 46** de cromozomi. Cei 46 de cromozomi sunt dispuşi în 23 de perechi: 22 de perechi reprezentând cromozomii somatici sau ***autozomii***, iar o pereche (**XX** sau **XY**) alcătuiesc cromozomii sexuali (**gonozomii**).

În celulele sexuale mature (gameţi) se află numai câte un cromozom din fiecare pereche. Deci, numărul de cromozomi în celulele sexuale este redus în jumătate faţă de numărul cromozomilor celulelor somatice. Aceasta este starea haploidă, care se notează cu **n = 23** de cromozomi.

Mitoza şi meioza. Metoda universală de diviziune a celulelor somatice este **mitoza**, iar cromozomii – un mecanism, care asigură repartizarea exactă a substanţei ereditare între celulele-fiice.

Meioza este procesul de diviziune a celulelor sexuale mature (gametogeneza). Funcţia biologică a meiozei este asigurarea reducerii numărului diploid de cromozmi (2n=46) în jumătate – starea haploidă (n=23). După fecundare, în urma contopirii a două celule sexuale haploide (n=23), se formează zigotul şi numărul diploid de cromozomi (2n=46) se stabileşte din nou, astfel numărul de cromozomi la urmaşi rămâne constant.

Gena – unitate a eredității, care este amplasată pe cromozomi în mod liniar.

Genotipul și fenotipul. ***Genotipul organismului*** – un sistem de interacțiune a genelor din garnitura diploidă a cromozomilor. ***Fenotipul organismului*** – totalitatea de caractere externe, rezultate prin interacțiunea genotipului cu mediul extern.

Fenotipul reunește totalitatea caracteristicilor fizice (somatice, morfologice), fiziologice, biochimice și comportamentale, observabile sau detectabile ale unui individ. El este rezultatul interacțiunii factorilor ereditari și a factorilor de mediu. Fenotipul este potențial variabil.

Genotipul reprezintă informația ereditară, materializată în genele conținute în cromozomi și care este constant în tot cursul dezvoltării ontogenetice.

Alelismul genelor. Oamenii se deosebesc unul de altul prin caractere morfologice, biochimice ș.a. Caracterele alternante sunt determinate de ***gene alele*** sau alele. Aceste gene (alele) sunt localizate în loci identici pe cromozomii omologi și se notează cu literele alfabetului latin („A" și „a"; „B" și „b").

Dominanță și recesivitate. O alelă din pereche, care se manifestă în prezența alteia, se numește ***alelă dominantă***, sau ***caracter dominant***. O alelă, ale cărei caractere se manifestă numai în prezența unei alele asemănătoare, se numește ***alelă recesivă*** sau ***caracter recesiv***.

Homozigot și heterozigot. Dacă într-un organism, pe o pereche de cromozomi omologi este prezentă o pereche de alele de același tip, dominante (AA) sau recesive (aa), acest organism este ***homozigot*** pentru perechea de alele dată. Iar dacă cromozomii omologi conțin o pereche de alele de ambele tipuri, atunci organismul este heterozigot.

Polimorfism. Modificările în structura ADN (în cromozomi și mitocondrii) conduc către polimorfism genetic. Prin polimorfism se subînțeleg variantele de succesiuni ADN, care sunt răspândite în populația generală cu frecvența de minimum. Așa modificări pot fi calitative, când sunt determinate de substituirea sau lipsa nucleotidelor, sau cantitative, când într-un anumit locus variază numărul succesiunilor nucleotidice de lungime diferită.

Imprintingul genetic este un proces epigenetic, care în mod diferențiat marchează locusurile cromozomilor unui singur părinte, ceea ce duce la inhibarea expresiei genice, localizată în acestea. Ca urmare, în

fragmentul genomului cu imprinting confirmat se constată expresia monoalelică (şi nu bialelică) a genelor, adică dacă gena de origine maternă este cu imprinting, atunci se expresează numai gena de origine paternă, şi invers. Aportul părintesc inegal în genomul urmaşilor determină abaterea de la legile lui Mendel, potrivit cărora aportul în ereditate al fiecărui dintre părinţi este egal. Astfel, manifestările fenotipice ale unei gene anumite se pot schimba din 3 cauze: deleţia ei, mutaţia sa şi excluderea expresiei epigenice.

Sunt cunoscute aproximativ 30 de gene din genomul uman de imprinting confirmat şi care au o expresie monoalelică ţesut specifică, la fel 3 clastere de gene, localizate pe cromozomii 7q32, 11p15, 15q 11.2-13. Ele au o relaţie directă cu următoarele patologii ereditare (tumori, sindromul Prader-Willi, Angelman).

Congenital – un termen care arată că o trăsătură oarecare, genetică sau nu, este prezentă la naştere. Nu orice tulburare genetică se manifestă însă de la naştere şi nu orice tulburare congenitală este de origine genetică.

Ereditatea defineşte proprietatea unui organism de a transmite la descendenţi caracteristici morfologice, fiziologice, biochimice şi psihocomportamentale şi reprezintă funcţia biologică de conservare şi de moştenire a acestora în succesiunea generaţiilor. Prin ereditate se subînţelege capacitatea de dezvoltare a caracterelor la urmaşi. Astfel, fiecare organism are propria sa ereditate, înscrisă, codificată în structuri moleculare specifice sub formă de informaţie genetică.

Variabilitatea cuprinde fenomenele care produc diferenţe genetice calitative şi cantitative între indivizii unei populaţii şi dintre populaţii diferite.

Variabilitatea ereditară se realizează prin 2 mecanisme: recombinări genetice şi mutaţii.

A. **Recombinările genetice**

1. Recombinarea genomică este rezultatul hibridării sexuate prin asortarea întâmplătoare a genomului din cei 2 gameţi fecundaţi, provenind de la 2 indivizi diferiţi, de regulă, din punct de vedere genetic; rezultă hibrizi cu calităţi noi (heterozigoţi).
2. Recombinarea cromozomială are loc în cursul gametogenezei şi se realizează sub 2 aspecte: recombinare intercromozomială şi recombinare intracromozomială.

3. Recombinarea genică este recombinarea în interiorul genei, între diferite subunităţi ale celor 2 gene alele (până la nivelul de nucleotid de ADN).

B. **Mutaţiile**

Sunt modificări bruşte ale materialului ereditar, implicând fie genele (mutaţii genice), fie cromozomii (mutaţii cromozomiale).

Efectele bolilor genetice (cromozomice, monogenice, multifactoriale, prin mutaţii ale genomului somatic) asupra stării de sănătate a unei populaţii sunt importante şi variate.

Bolile genetice sunt numeroase, fiind cunoscute mai mult de 14.000 de afecţiuni genetice sau condiţionate genetic. Majoritatea acestor maladii sunt rare sau foarte rare, dar o serie de boli genetice au o frecvenţă mai mare de 1:500 – 1:10.000 de nou-născuţi. Un alt aspect al bolilor genetice este marea diversitate şi afectarea concomitentă a mai multor ţesuturi şi organe. În aceste condiţii, nu este de mirare că patologia genetică este prezentă în aproape toate specialităţile medicale, având o pondere mai mult sau mai puţin importantă.

Bolile genetice, luate global, au o frecvenţă crescută. Astfel, se estimează că aproximativ 5–8% dintre nou-născuţi manifestă o boală genetică şi cel puţin 30–40% dintre indivizi vor face pe parcursul vieţii o maladie genetică sau condiţionată genetic. Dacă adăugăm şi tulburările de reproducere (sterilitate şi avorturi spontane) se poate estima că aproximativ jumătate din indivizi au o boală cu determinism complet sau parţial genetic.

Bolile genetice constituie o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate infantilă, mai ales în ţările civilizate. Astfel, maladiile genetice cauzează aproximativ 50% din decesele infantile şi circa jumătate din internările din spitalele pediatrice.

Bolile genetice sunt afecţiuni cronice şi, de regulă, au o evoluţie invalidantă, generând un handicap fizic, psihic sau mixt. Datorită acestor particularităţi, afecţiunile genetice determină cheltuieli mari din partea familiei şi/sau societăţii pentru îngrijirea bolnavilor cu handicap.

În majoritatea cazurilor, bolile genetice nu beneficiază de un tratament specific, bazat pe mecanismul patogen, dar, în schimb, în mare măsură, apariţia lor poate fi prevenită. În acest scop este necesară implementarea unor programe naţionale de screening şi diagnostic prena-

tal, respectiv, de screening neonatal sau familial, care să asigure depistarea precoce a principalelor afecțiuni genetice.

Ținând cont de datele prezentate mai sus, bolile genetice constituie o reală problemă de sănătate publică, deoarece au o frecvență globală mare, sunt grave și invalidante, se transmit ereditar și pot fi prevenite. În acest sens, este necesară sensibilizarea Ministerului Sănătății despre importanța Geneticii Medicale, cu scopul creării unei rețele naționale de centre și cabinete de genetică, care să se ocupe de diagnosticul și îngrijirea pacienților cu boli genetice, precum și de familiile lor prin: sfat genetic, diagnostic prenatal, screening neonatal sau diagnostic presimptomatic.

Bolile genetice și malformative sunt foarte diverse, se manifestă la vârste diferite și afectează orice sistem sau organ; de aceea bolnavii cu aceste afecțiuni se pot adresa diferitor categorii de medici specialiști. În consecință, cunoașterea unor principii de genetică medicală este necesară și utilă oricărui practician confruntat cu patologia genetică, care trebuie să știe și să aplice metodologia generală a consultului genetic, să indice adecvat efectuarea unor explorări genetice, să înțeleagă și să interpreteze corect rezultatele lor și, nu în ultimul rând, să poată sfătui genetic – în limitele sale de competență – în mod corect pacientul și/sau familia sa, confruntată cu un risc genetic.

Subiecte de control:

- Definiți următoarele noțiuni fundamentale ale Geneticii Medicale: „variabilitate" și „ereditate".
- Analizați diferența dintre categoriile specifice ale Geneticii Medicale: „genotip" și „fenotip".
- Comparați noțiunile Geneticii Medicale: „dominanță" și „recesivitate", „homozigot" și „heterozigot".

Tema 3. CONSULTUL MEDICO-GENETIC

Consultul medico-genetic reprezintă un tip de asistență medicală specializată și este cea mai răspândită metodă de profilaxie a patologiei ereditare. În sistemul de preîntâmpinare a maladiilor genetice, consultul medico-genetic este considerat pilonul ce unește strâns diferite aspecte din domeniile medicale, genetice, psihologice, pedagogice și sociale. Consultul medico-genetic este veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu scop de profilaxie a bolilor ereditare și congenitale.

Consultul genetic este un act medical specializat și complex, prin care se pune sau se evaluează diagnosticul unei boli, se precizează natura sau componenta sa genetică și se acordă un sfat genetic bolnavului sau familiei sale.

Primul obiectiv al consultului genetic este realizarea unui diagnostic clinic cât mai precis posibil; acest lucru este deseori dificil, dar absolut necesar, deoarece, mai mult decât în alte specialități, el condiționează direct prognosticul, calitatea îngrijirii medicale, prevenirea complicațiilor și corectitudinea sfatului genetic, de care depind opțiunile reproductive ale pacientului sau cuplului.

Al doilea obiectiv este stabilirea naturii sau a componentei genetice a bolii; aceasta este o activitate specifică medicului genetician care (pe baza istoricului familial și a explorărilor genetice) trebuie să diferențieze bolile genetice de cele condiționate genetic sau negenetice.

Al treilea obiectiv al consultului genetic este acordarea sfatului genetic, o acțiune absolut caracteristică consultului genetic, prin care bolnavul sau rudele cu risc sunt sfătuiți în ceea ce privește: natura și consecințele bolii (istoria naturală, prognosticul), riscul de recurență și căile prin care riscul poate fi redus sau prevenit (opțiunile reproductive, posibilitățile de diagnostic prenatal).

Deci, consultul genetic este un act medical complex, care presupune o pregătire solidă, o mare disponibilitate de colaborare cu alți specialiști, deci într-o echipă în care geneticianul reprezintă punctul de convergență (decizie), care stabilește concluziile finale. Nu în ultimul rând, este necesar o infinită dorință de a ajuta și alina bolnavii confruntați cu un handicap pentru o viață, precum și pe părinții lor care trăiesc drama unei neîmpliniri și tragedia unui destin genetic potrivnic.

Consultul genetic este realizat de către un medic genetician care trebuie să aibă o pregătire medicală de bază – pentru a înţelege boli ce afectează orice organ, la orice vârstă –, precum şi o pregătire specifică în domeniul geneticii medicale, solidă şi mereu actualizată. În plus, medicul genetician trebuie să posede anumite trăsături de personalitate şi calităţi psihologice pentru a putea face faţă dificultăţilor inerente pe care le ridică diagnosticul şi îngrijirea bolnavilor.

Consultul medico-genetic se începe cu cercetările clinico-genealogice. Culegerea datelor anamnestice se efectuează standard, luându-se în considerare informaţia cel puţin a trei generaţii. Arborele genealogic se alcătuieşte cu utilizarea simbolurilor clasice, internaţionale utilizate în genetica medicală. Esenţa consultului medico-genetic constă în determinarea prognosticului naşterii unui copil cu patologii ereditare şi congenitale, în explicarea posibilităţii unei evoluţii nefavorabile a sarcinii şi în ajutarea femeii (familiei), în cazul confirmării acesteia, ca să ia o decizie vizavi de naşterea copilului. Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat femeilor însărcinate revine diagnosticului prenatal genetic pentru malformaţii congenitale şi anomalii cromozomiale care se realizează la nivel populaţional prin intermediul testelor de screening biochimic (α-fetoproteina, β-HCG, estriolul neconjugat, PAPP-A) şi ecografic, precum şi utilizând tehnologii de diagnostic prenatal citogenetic şi molecular-genetic.

Obiectivele consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic este realizat de **medicul genetician**. Rolul acestuia este de a integra diagnosticul iniţial al altor specialişti cu elementele examenului clinic, în colaborare cu datele teoretice referitoare la numeroasele sindroame din domeniu şi la criteriile de diferenţiere între entităţi asemănătoare.

Consultul genetic vizează trei obiective:

1. stabilirea diagnosticului bolii;
2. estimarea implicării factorilor genetici în patogenia bolii şi precizarea naturii genetice;
3. acordarea sfatului genetic, consilierea bolnavului şi/sau a familiei sale.

Scopul consultului medico-genetic constă în:

- determinarea riscului genetic;
- formarea grupelor de risc pentru apariția patologiei genetice la urmași;
- elaborarea planului de profilaxie a patologiei ereditare în familie.

Este obligatoriu ca **diagnosticul bolii** să fie corect și complet, prin identificarea tuturor semnelor și simptomelor și prin verificarea tuturor sistemelor. Pentru realizarea acestor deziderate sunt necesare colaborări interdisciplinare cu alți clinicieni sau specialiști în explorări, geneticianul fiind cel care stabilește diagnosticul final.

Stabilirea naturii sau a componentei genetice a bolii este o activitate specifică medicului genetician, care permite diferențierea bolii genetice de cele condiționat genetice sau de cele negenetice. Aceasta se realizează prin anamneză familială și explorări genetice (analize citogenetice sau moleculare).

Sfatul genetic este un act medical specific prin care bolnavul sau rudele cu risc primesc de la medicul genetician informații referitoare la natura și consecințele bolii, riscul de recurență și căile prin care riscul poate fi redus sau prevenit.

Circumstanțele de acordare și indicațiile consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic este acordat, de regulă, în două situații: premarital și postmarital. Premarital efectuarea consultului genetic se impune când:

- viitorul cuplu este consangvin;
- unul dintre membrii cuplului este afectat;
- în familia unuia sau a ambilor membri ai cuplului există cazuri de boală genetică sau condiționată genetic.

Circumstanțele de acordare a consultului medico-genetic postmarital apar în condițiile când:

- cuplul are un copil afectat de o boală genetică;
- cuplul este steril;
- istoricul reproductiv al cuplului este marcat de eșecuri (avorturi spontane sau nașterea de copii morți) sau cuplul este neliniștit în raport cu evoluția unei sarcini în curs de desfășurare.

Principalele ***indicații de acordare a consultului medico-genetic*** sunt:

1. *Anamneza familială pozitivă.* Existența unor persoane afectate în familie este asociată cu un risc crescut de recurență a bolii. În cazul căsătoriilor consangvine crește riscul cuplului de a avea un descendent afectat de o boală recesivă.

- Prezența în familie a unor copii cu anomalii de dezvoltare sau patologii ereditare.
- Cupluri sănătoase la rudele cărora au fost diagnosticate patologii genetice.
- Copii cu malformații congenitale, defecte de tub neural, spina bifida etc.
- Căsătoriile consangvine.

2. *Vârsta maternă avansată* (peste de 35 ani) crește riscul cuplului de a avea un copil cu trisomie, în special 21 (sindromul Down).

3. *Tulburări de sexualizare sau reproducere* (sterilitate, avorturi spontane, nou-născuți morți) – de multe ori aceste manifestări patologice sunt consecința unor anomalii cromozomiale echilibrate prezente la naștere la unul dintre părinți.

- Avorturi spontane repetate, sarcini stagnate în evoluție, anembrionie.
- Deces perinatal, nașteri premature în anamneză.
- Evoluție nesatisfăcătoare a sarcinii (oligo-, polihidroamnios, iminență de avort spontan).
- Sterilitatea primară și secundară a cuplului.
- Unul din părinți (mai rar ambii) este purtător de aberații cromozomiale structurale echilibrate.

4. *Anomalii congenitale multiple* – sunt frecvent produse de defecte genice sau cromozomiale, iar riscul de recurență este semnificativ.

5. *Retard mental cu sau fără tulburări de comportament.* Majoritatea cazurilor de retard mental moderat sau sever sunt produse de anomalii genetice (monogenice sau cromozomiale), ceea ce implică un risc crescut la descendenți.

- Copii cu deficiențe mentale, retard în dezvoltarea psiho-motorie, cognitiv-verbală și socială.
- Reținerea în dezvoltarea fizică și sexuală a copilului.

6. **Boală monogenică** – indivizii afectaţi de o astfel de boală au un risc semnificativ de a avea descendenţi bolnavi, riscul depinzând de tipul bolii (recesivă sau dominantă) şi de sexul persoanei afectate.

- Mame purtătoare de patologie X-lincată.
- Naşterea copilului cu patologie recesivă gravă.
- Părinţi purtători sau bolnavi de patologii monogenice cu mod de transmitere autozomal-dominant, autozomal-recesiv, X-lincat, Y-lincat.
- Intoleranţa la unele produse alimentare.
- Cazuri de patologii ce prezintă o evoluţie lent progresivă şi rezistenţă la tratament.

7. **Boală multifactorială** – riscul este crescut în cazul în care există rude de gradul întâi afectate;

8. **Diagnosticul prenatal** – depistarea unor semne ecografice de alarmă la examenul ecografic sau valori anormale ale triplu testului (screening-ului ecografic) reprezintă o indicaţie majoră de consult medico-genetic.

- Markeri ecografici caracteristici pentru aberaţii cromozomiale (îngroşarea translucenţei nucale, profil facial aplatizat cu nedezvoltarea osului nazal etc.).
- Malformaţii fetale diagnosticate la gravide în timpul sarcinii.

9. Acţiunea factorilor mutageni în timpul sarcinii:

- Radiaţia ionizantă, radiografia şi alte investigaţii imagistice.
- Utilizarea unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MC în perioada periconcepţională.

Etapele consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic se desfăşoară în mai multe etape, succesiunea lor fiind următoarea:

1. *Înregistrarea datelor personale şi a motivelor de consult* – în cadrul acestei etape sunt analizate şi documentele medicale existente.
2. *Anamneza familială, materno-fetală, neonatală şi postnatală.*
3. *Examenul fizic* – corelarea datelor anamnestice cu rezultatele examenului fizic permit stabilirea unor ipoteze de diagnostic.
4. *Examenele paraclinice, inclusiv cele genetice.*
5. *Analiza şi sinteza datelor clinice şi paraclinice* pe baza cărora este stabilit diagnosticul pozitiv şi cel diferenţial.

6. *Evaluarea prognosticului, a posibilităţilor de recuperare şi a riscului genetic.*

7. *Comunicarea verbală şi scrisă a rezultatelor* – comunicarea acestor date trebuie făcută individualizat, verificând dacă persoanele care s-au adresat geneticianului au înţeles interpretarea datelor medicale şi valoarea riscului de recurenţă; comunicarea rezultatului consultului genetic se face în scris atât pacientului, cât şi medicului de familie sau medicului specialist care a trimis pacientul sau cuplul la consultaţie.

8. *Urmărirea evoluţiei bolii la pacienţii* diagnosticaţi.

Anamneza familială se face în mod diferit dacă pacientul este copil sau dacă este adult. În cazul unui copil mic se pune accent pe anamneza materno-fetală, neonatală şi postnatală, în timp ce la adulţi sunt vizate dezvoltarea pubertară, anamneza reproductivă şi istoricul propriu-zis al bolii.

Realizarea unei anamneze corecte implică: o bună experienţă clinică, cunoştinţe despre evoluţia normală fetală şi postnatală, abilitate de comunicare, acordarea unui timp suficient pentru a putea culege toate datele esenţiale din istoricul afecţiunii.

Anamneza familială se realizează pe baza informaţiilor furnizate de pacient sau de alţi membri ai familiei, punându-se accent asupra rudelor până la gradul trei. Utile sunt ***documentele medicale*** care atestă informaţiile furnizate de pacient şi examenul direct al membrilor familiei. Importantă este şi examinarea fotografiilor de familie, care pot să indice existenţa unor trăsături familiale sau prezenţa în familie a altor persoane afectate.

În cadrul anamnezei familiale trebuie înregistrate următoarele date:

1. Vârsta în momentul concepţiei.
2. Originea etnică şi religioasă.
3. Decese în familie (date despre cauze, vârstă, rezultate necroptice).
4. Tulburări de reproducere.
5. Prezenţa în familie a altor persoane afectate de aceeaşi boală sau de maladii diferite (aceste boli pot fi entităţi diferite, dar pot constitui manifestări variabile ale aceleiaşi gene mutante).
6. Caractere morfologice familiale.

Pe baza anamnezei familiale este realizat arborele genealogic. Arborele genealogic reprezintă o prezentare schematică a persoanelor dintr-o familie şi a relaţiilor de rudenie dintre acestea, folosind o serie de sim-

boluri convenţionale, valabile pe plan mondial şi care au fost standardizate la conferinţele internaţionale de genetică.

În raport cu rezultatele obţinute, anamneza familială poate fi:

- pozitivă – când există şi alte cazuri de boală în familie;
- negativă, dar semnificativă (de exemlpu, consangvinitate parentală);
- fals negativă – date insuficiente, mutaţii noi, expresivitate variabilă;
- real negativă.

Anamneza materno-fetală furnizează informaţii referitoare la stadiile evolutive ale produsului de concepţie prenatal şi postnatal.

Datele anamnestice referitoare la **concepţie,** care trebuie analizate, sunt:

1. ***Antecedente reproductive ale cuplului*** – metode anticoncepţionale, tratamente pentru sterilitate, evoluţia altor sarcini.
2. ***Vârsta părinţilor la momentul concepţiei,*** fiind cunoscut că vârsta maternă avansată (peste 35–38 de ani) predispune la anomalii cromosomice numerice, iar vârsta paternă avansată (peste 50–55 de ani) la mutaţia genice.
3. ***Bolile cronice ale mamei*** precum: ***diabetul zaharat*** sau ***epilepsia*** pot avea efecte negative asupra dezvoltării fetale.
4. ***Obiceiurile nocive ale mamei*** (consumul de alcool, droguri, fumatul);
5. ***Grupele sangvine ABO şi Rh*** – incompatibilităţii materno-fetale.

Simbolurile internaţionale folosite pentru întocmirea arborelui genealogic

□ Persoană sănătoasă de sex masculin

○ Persoană sănătoasă de sex feminin

◊ Individ sănătos cu sex necunoscut

■ Persoană afectată de sex masculin

● Persoană afectată de sex feminin

♦ Individ afectat cu sex necunoscut

▲ Avort spontan cu făt afectat

▣ ■ Copil adoptat

↗□ ↗○ Consultant ↗■ ↗● Proband

Principalele elemente anamnestice referitoare la evoluția sarcinii sunt:

- *Data ultimului ciclu menstrual.*
- *Expunerile la teratogeni în primul trimestru de sarcină:* alcool, hipertermie prelungită (pot produce anomalii congenitale).
- Primele mișcări fetale apar în mod normal la 4–5 luni; mișcările diminuate apar în boli cerebrale, neuromusculare sau când spațiul intrauterin este limitat.
- Cantitatea de lichid amniotic – oligoamniosul (deficitul de lichid amniotic) este asociat cu malformații renale, polihidroamniosul (excesul de lichi amniotic) poate semnifica o atrezie esofagiană.
- Ecografia fetală: apreciază dimensiunile și morfologia fătului, aspectul placentei și al cordonului ombilical, cantitatea de lichid amniotic.
- Aplicarea de metode de diagnostic prenatal și rezultatele acestora.

Pentru realizarea unui diagnostic corect trebuie culese următoarele date anamnestice referitoare la **naștere**:

- Vârsta gestațională – importantă pentru aprecierea corectă a dezvoltării antropometrice a fătului.
- Durata travaliului – travaliul prelungit poate provoca suferință fetală, cu apariția ulterioară de fenomene neurologice și retard mintal.
- Prezentația – prezentațiile distocice (pelvină, transversală) pot produce suferință fetală când nașterea este naturală.
- Anomaliile cordonului ombilical sau ale placentei pot fi asociate cu un retard de creștere intrauterină printr-o suferință fetală cronică.
- Datele morfometrice (talia, masa corpului, perimetrul cranian, perimetrul toracic) sunt esențiale pentru urmărirea în dinamică a dezvoltării.

Anamneza neonatală furnizează date despre parametrii copilului în prima lună de viață, perioadă deosebit de importantă pentru dezvoltarea ulterioară. Parametrii vizați sunt:

– Scorul APGAR – scor de evaluare clinică a nou-născutului, care estimează: frecvența cardiacă, mișcările respiratorii, colorația tegumentului, tonusul muscular și reactivitatea la stimuli; valorile scăzute atrag atenția asupra unei suferințe fetale.
– Permeabilitatea esofagului și anusului – identificată prin evidențierea meconiului.

– Tipul de icter neonatal (apariţie, intensitate, durată şi tratament).
– Existenţa convulsiilor poate indica hipoglicemie sau hipocalcemie.

Vărsăturile şi regurgitările pot atrage atenţia asupra unei despicături velo-palatine sau a unei stenoze hipertrofice de pilor.

Anamneza postnatală furnizează date despre dezvoltarea individului, în special în primii ani de viaţă. Principalele date anamnestice care trebuie analizate sunt:

• Dezvoltarea psiho-motorie, cu evidenţierea principalelor achiziţii – un copil normal ţine capul la 3 luni, stă în şezut la 6 luni, merge şi vorbeşte la un an; regresia achiziţiilor indică o boală metabolică sau neurodegenerativă.

• Creşterea staturală, ponderală şi a perimetrului cranian este apreciată, comparativ cu curbele de creştere corespunzătoare populaţiei.

• Erupţia dentară – în mod normal incisivii centrali inferiori erup la 6 luni, cei laterali superiori – la 8 luni, cei mediani – la 9 luni etc.

• Dezvoltarea pubertară – trebuie analizată diferenţiat, în funcţie de sexul pacientului; la fete trebuie evidenţiată vârsta menarhei, cea a debutului dezvoltării glandelor mamare, ritmicitatea ciclurilor menstruale, momentul apariţiei pilozităţii sexuale, a schimbării tonalităţii vocii, a momentului primei poluţii etc.

Examenul clinic

Desfăşurarea examenului clinic impune ca pacientul să fie relaxat şi cooperant, iar iluminarea şi temperatura să fie optime.

Examenul clinic necesită:

- evaluarea generală: talia perimetrul cranian, dimensiunea unor segmente, evoluţia achiziţiilor motorii şi psihice, evoluţia pubertăţii;
- evaluarea metodică şi completă a tuturor aparatelor şi sistemelor;
- examenul minuţios pentru evidenţierea unor semne minore evocatoare pentru unele boli sau sindroame.

Reevaluarea pacientului este necesară în condiţiile unui examen iniţial incomplet sau a incertitudinii diagnosticului iniţial.

Identificarea caracterelor anormale de cele normale nu este întotdeauna simplă.

Mijloacele de identificare ale unor trăsături fenotipice particulare sunt:

- ➢ examenul fizic (examinarea clinică a bolnavului);
- ➢ mijloacele somatometrice care folosesc instrumente uzuale: metrul, cântarul, compasul etc. pentru măsurarea taliei, a unor segmente ale corpului;
- ➢ mijloacele imagistice: radiologice, ecografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică etc.
- ➢ examinările de laborator clinic: biochimice, imunologice, imagistice, hematologice ş.a.
- ➢ examinările psiho-comportamentale (teste psihologice, coeficientul de inteligență etc.).

Examenul clinic obiectiv al bolnavului în cadrul consultului genetic are unele particularități. El trebuie să fie:

1. **precoce** (chiar de la naştere, începând cu cele mai timpurii stadii ontogenetice);
2. **complet** (în caz că se determină o anomalie unică izolată examenul este complet pentru a se exclude altele, deoarece anomaliile congenitale sunt descori asociate);
3. **repetat** (deseori în evoluție pot să apară manifestări clinice noi, iar examenul repetat permite stabilirea corectă a diagnosticului).

Activitatea de bază a medicului genetician constă în elucidarea şi concretizarea fiecărei situații genetice, referirea ei către un anumit tip de problemă genetică, calcularea riscului genetic şi formarea grupelor de risc pentru patologiile genetice.

Formarea grupelor de risc pentru patologia ereditară se efectuează după următoarele criterii:

Grupul de risc pentru patologia cromozomială:

- vârsta avansată a mamei mai mare de 35 de ani (creşte riscul naşterii copiilor cu sindromul Down);
- în familie sunt deja copii cu patologie cromozomială;
- unul dintre părinți este purtător de aberații structurale echilibrate;
- la mamă se remarcă anamneza obstetricală şi familială nefavorabilă (sarcini pierdute, nou-născuți morți, copii cu anomalii multiple de dezvoltare, mai ales dacă mama are microanomalii sau malformații

congenitale, care pot servi semne clinice pentru mozaicism în patologia cromozomială);

- contactul părinţilor cu factorii mutageni.

Grupul de risc pentru patologia monogenică

- diagnosticul de patologie genică la părinţi, la sibşii probandului;
- persoanele care sunt rude apropiate cu probandul au un risc major pentru starea de purtător heterozigot al genei mutante.
- căsătoriile consangvine.

Grupul de risc pentru patologiile multifactoriale

Se referă la persoanele, care în funcţie de gradul de complexitate a patologiei vor intra în grupul de risc în dependenţă de gravitatea patologiei, gradul de rudenie cu bolnavul şi numărul de bolnavi în familie. Consultul medico-genetic în patologiile multifactoriale este îndreptat nu spre preîntâmpinarea naşterii copiilor bolnavi, dar către profilaxia patologiei la persoanele cu predispoziţie ereditară pe calea excluderii factorilor de mediu, care contribuie la manifestarea fenotipului patologic.

Subiecte de control:

- Caracterizaţi principalele etape ale consultului medico-genetic.
- Specificaţi condiţiile fundamentale pentru indicaţii în cadrul consultului medico-genetic.
- Analizaţi procedura de calculare a riscului genetic în cadrul consultului persoanelor din grupurile de risc.

Tema 4. DIAGNOSTICUL PRENATAL

Diagnosticul prenatal genetic (DPG) cuprinde un complex de măsuri şi metode, îndreptate spre diagnosticarea dereglărilor morfologice, structurale, funcţionale şi biologice de dezvoltare intrauterină a organismului fătului. DPG a devenit un instrument important de cercetare în medicină, ce contribuie la reducerea semnificativă a mortalităţii infantile şi la micşorarea numărului nou-născuţilor cu anomalii cromozomiale şi malformaţii congenitale.

Metodele de diagnostic prenatal genetic sunt considerate nişte teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul genetician în cadrul consultului medico-genetic informează corect şi complet, pe înţelesul gravidei (probandului), rolul, avantajele, gradul de risc, indicaţiile şi contraindicaţiile acestor investigaţii.

În Republica Moldova DPG se realizează la nivel populaţional prin intermediul *metodelor de DP neinvazive* (testele screening-ului biochimic şi ecografic) şi *invazive* (biotehnologii de diagnostic citogenetic şi molecular-genetic: amniocenteza şi biopsia de vilozităţi coriale).

Dintre metodele de diagnostic prenatal neinvaziv al bolilor genetice, inclusiv al malformaţiilor congenitale, menţionăm screening-ul biochimic (triplu test), care presupune examinarea nivelului alfa-fetoproteinei, gonadotropinei corionice şi estriolului neconjugat, cel mai frecvent în săptămâna 14–16 de sarcină. Screening-ul biochimic prenatal are anumite limite şi specific de utilizare:

- nu poate stabili un diagnostic cert;
- nu poate determina toate cazurile de anomalii cromozomiale;
- evidenţiază un grup de gravide, la care riscul de dezvoltare a anomaliilor cromozomiale şi malformaţiilor congenitale este mai mare, comparativ cu riscul complicaţiilor diagnosticului prenatal invaziv.

Screening-ul prenatal se efectuează prin determinarea concentraţiei unor markeri biochimici fetali în serul matern, care se modifică semnificativ în sarcinile în care fetusul are defecte de tub neural (DTN) deschise, sindrom Down sau alte anomalii congenitale.

Iniţial screening-ul serului matern a vizat DTN prin determinarea alfa-fetoproteinei (AFP), la 16 săptămâni de vârstă gestaţională (VG), care are valori semnificativ mai mari la gravidele cu fetuşi ce au DTN deschise. AFP este echivalentul fetal al albuminei şi principala proteină

din sânge în primele stadii ale dezvoltării fetale; treptat, spre sfârşitul perioadei fetale şi neonatal, AFP este înlocuită cu albumina. AFP difuzează prin membranele fetale în sângele matern; în mod normal, concentraţia AFP în serul matern (AFM-SM) creşte treptat, din săptămâna a 10-a până în săptămâna a 32-a de gestaţie. Valorile AFP pentru o anumită gravidă sunt exprimate ca multiplu al medianei („multiple of median – MoM") pentru sarcinile normale de aceeaşi vârstă gestaţională; mediana este valoarea mijlocie a rezultatelor determinărilor AFP efectuate într-o anumită săptămână de vârstă gestaţională (într-o populaţie definită de gravide), aranjate în ordine crescătoare; un multiplu al medianei se obţine prin divizarea valorii observate la o gravidă cu o anumită vârsta gestaţională la valoarea mediană stabilită pentru VG respectivă. De obicei, se face o corecţie a nivelului AFP în raport cu masa corporală a gravidei (nivelul AFP-SM scade odată cu creşterea mase corporale materne, datorită diluţiei AFP în circulaţia maternă), etnia, prezenţa diabetului, fumatul şi alţi factori.

Indicii medii ai nivelului AFP în serul matern sunt de 31, 40, 44 ng/ml la săptămâna a 16-a, a 17-a şi a 18-a de sarcină. În herniile spino-cerebrale deschise, anencefalie, gastroschizis depistate la făt nivelul de AFP se majorează până la 188, 453 şi 226 ng/ml corespunzător, deci depăşesc indicii normali mai mult de 4 ori. Nivelul AFP în serul gravidei (16–18 s.a.) şi în lichidul amniotic se majorează evident în defectele de tub neural deschis (în 90% din cazuri), în defectele peretelui abdominal anterior (gastroschizis, omfalocel), polichistoză renală, hidronefroză, teratoame, uneori în micro- şi hidrocefalie, atrezie esofagiană. În unele patologii cromozomiale la făt, mai cu seamă în cazul sindromului Down, nivelul AFP deseori este scăzut (20%). Testarea concomitentă în serul gravidelor a altor markeri – proteine fetale (nivelul gonadotropinei corionice umane, estriolului neconjugat) permite diagnosticarea prenatală a sindromului Down în 68% din cazuri.

Orice defect fetal, care permite scurgerea serului fetal în lichidul amniotic (LA), va produce creşterea semnificativă a AFP în LA şi apoi în serul matern. Principala cauză a acestui fenomen este reprezentată de către defectele deschise ale tubului neural (ţesutul neural este expus direct la exterior sau acoperit de o membrană subţire şi transparentă).

Screening-ul prenatal al sindromului Down

Inițial, screeningul prenatal al sindromului Down (SD) s-a bazat pe asocierea recunoscută dintre vârsta maternă avansată și boală (Penrose, 1933) și consta din analiza cromozomilor în celulele fetale (Valenti et al., 1968) la gravidele de peste 35 de ani. Dar numai circa 5–7% dintre femeile gravide se încadrează în această categorie și numai 25–30% din toate cazurile de SD se nasc din mame de peste 35 de ani. Ulterior s-a descoperit că sarcinile cu fetuși care au SD se asociază cu reducerea AFM-SM (Mercatz et al., 1984), cu creșterea concentrației serice a gonadotropinei corionice umane (HCG) (Bogart et al., 1987) și cu scăderea estriolului neconjugat (uE3) în serul matern (Wald et al., 1983); acești trei markeri serici au fost asociați în triplul test care, depistând circa 60–70% din numărul sarcinilor afectate, a fost introdus după 1990 în practica de rutină a îngrijirii prenatale în multe țări ale lumii.

Screening-ul seric la 16 săptămâni de sarcină.

În mod normal, în trimestrul II de sarcină nivelul seric matern al AFP și uE3 crește odată cu vârsta gestațională, iar cel al HCG total scade; în SD acești markeri, exprimați ca multiplu al medianei (MoM) – vezi mai sus – se modifică semnificativ: AFM și uE3 scad cu aproximativ 25%, iar valoarea HCG se dublează. Niciunul dintre cei trei markeri serici nu dă, evident, o discriminare absolută, dar luați împreună, în triplul test, ei pot modifica riscul inițial al unei sarcini cu SD dat de vârsta maternă; când pragul de risc este $\geq$ 1:270, testul screening este pozitiv (la circa 5% din toate gravidele) și se propune efectuarea amniocentezei de diagnostic: se identifică astfel circa 67% din cazurile de sindrom Down, dar testul este fals pozitiv la 5% dintre gravidele care vor avea un făt normal. Valorile situate în limitele normale reduc probabilitatea ca fetusul să fie trisomic, fără însă a o exclude.

Performanțele triplului test în SD pot fi sporite până la 70–80%, dacă se măsoară și fosfataza alcalină rezistentă la uree a neutrofilelor (triplul test plus) sau subunitățile libere α și β ale HCG. Recent a fost identificat un al patrulea marker seric – inhibina A –, care la 16 săptămâni de sarcină are un nivel de 1,8 MoM în sarcinile cu SD; astfel, quadruplul test (AFP, uE3, HCG și inhibina A sau βHCG) identifică la această vârstă gestațională circa 79% din fetușii cu SD cu o rată de 5% de rezultate falspozitive.

Triplul test – efectuat la 16 săptămâni de sarcină – furnizează informaţii utile nu numai pentru evaluarea riscului naşterii unui copil trisomic, ci şi pentru depistarea altor anomalii fetale.

USG fătului sau ecografia reprezintă, practic, cea mai utilizată metodă de diagnostic prenatal neinvaziv şi profilaxie secundară a bolilor genetice, la care se recurge în scopul:

- determinării exacte a termenului sarcinii;
- evaluării stării fătului (corelând datele obţinute în mai multe etape de examinare);
- diagnosticării anomaliilor de dezvoltare;
- depistării unor markeri ecografici specifici pentru malformaţii şi aberaţii cromozomiale (îngroşarea pliului nucal, defectele de tub neural, spina bifida, anencefalia – sunt doar unele semne ecografice care pot suspecta patologii fetale grave) la termeni informativi (11–14 s.a. şi 20–21 s.a).

Ecografia este cea mai folosită metodă de vizualizare a fătului, deoarece este fără riscuri pentru mamă şi făt. A fost utilizată ca metodă de diagnostic prenatal încă din 1972, scopul iniţial fiind cel al detectării anencefaliei. Capacitatea informativă a investigaţiilor ecografice a crescut spectaculos în ultimii ani, odată cu sporirea performanţelor tehnologice şi cu formarea experţilor în medicina fetală.

Informaţiile obstetricale oferite de ecografie depind de trimestrul în care este efectuată examinarea.

- În trimestrul I (de obicei, la 10±2 săptămâni de amenoree) examenul ecografic stabileşte: vârsta sarcinii şi determină viabilitatea.
- În trimestrul II (de obicei, la 18±2 săptămâni) ecografia permite diagnosticul gemelarităţii, determinarea poziţiei placentei, vârsta gestaţională – prin măsurarea diametrului biparietal şi lungimea femurului, screening-ul anomaliilor structurale fetale.
- În trimestrul III (de obicei, la 32–34 săptămâni), investigaţiile ecografice permit determinarea dimensiunilor şi a poziţionării fetusului, aprecierea ratei creşterii, intensităţii mişcărilor fetale, sexului, anomaliilor lichidului amniotic, screening-ului anomaliilor.

În prezent, în numeroase ţări, ecografia se efectuează de rutină la toate femeile gravide pentru evaluarea morfologiei şi creşterii fătului. Metoda ecografică posedă două nivele.

Primul nivel serveşte ca procedură de rutină pentru stabilirea viabilităţii şi creşterii fetale, precum şi pentru screening-ul anomaliilor fetale (sunt vizualizate doar anomaliile grosiere şi se pot evidenţia doar anumite „semne ecografice de alarmă"); cuplurile (şi medicii) trebuie să înţeleagă limitele acestui nivel de evaluare, determinate de rezoluţia şi focusarea limitată a aparaturii, la care se adaugă timpul redus de investigaţie şi uneori lipsa de experienţă a examinatorului în medicină fetală; sunt posibile rezultate fals pozitive (de exemplu, chisturile intracraniene) sau fals negative (nevizualizarea multor anomalii congenitale).

Ecografia fetală detaliată (nivelul II) este o expertiză de fineţe efectuată de specialişti în medicina fetală şi practicată cu utilajul performant de specialitate (cu focusare pe un anumit organ, ecocardiografie cu Doppler, imagini tridimensionale) atunci când există riscul apariţiei unor anomalii specifice. Perioada optimă pentru efectuarea examenului ecografic este situată între 16–18 săptămâni de sarcină. Sensibilitatea metodei pentru determinarea malformaţiilor congenitale majore este de 40–60%, dar pentru anumite tipuri de anomalii este mult mai mare (aproape 100% pentru anencefalie; 85–90% pentru spina bifida); specificitatea metodei este de aproape 99%.

Defectele fetale ce pot fi detectate în al doilea trimestru al sarcinii includ:

- anomalii ale sistemului nervos: anencefalia, chistul fosei posterioare, encefalocelul, displazia facială, holoprozencefalia (anomalii ale ventriculilor cerebrali şi ale feţei), hidrocefalia, microcefalia, mielomeningocelul, porencefalia (leziuni chistice ale creierului), rachischisis, spina bifida;
- defecte cardiovasculare: aritmiile, colecţiile lichidiene pericardice, defectele septale, situs inversus, defectele valvulare, anomaliile vasculare, hiperplazia sau hipoplazia ventriculară;
- anomalii toracice: atrezia esofagiană, hernia diafragmatică, efuziunile pleurale, chisturile intratoracice;
- malformaţii gastrointestinale: absenţa muşchilor abdominali, ascita, limfangiomul chistic, atrezia intestinală, laparoschisis (extruzia para-ombilicală a viscerelor abdominale), chisturile mezenterice, omfalocelul (herniere ombilicală a viscerelor abdominale);
- malformaţii urogenitale: hidronefroza, hidroureterul, rinichii polichistici, atrezia renală, teratoamele, valva uretrală;

- malformaţii musculo-scheletale: artrogripoza, displazia osoasă, piciorul strâmb, fracturile, paralizia membrelor, reducţia membrelor, defectele mineralizării;
- alte anomalii: bridele amniotice, gemenii siamezi, teratoamele, tumorile.

Vizualizarea unor anomalii fetale multiple se impune a fi urmată de amniocenteză şi de analiza citogenetică. Între 15% şi 30% dintre fetuşii la care se decelează ecografic anomalii morfologice prezintă aberaţii cromozomice. O serie de semne ecografice de alarmă se asociază cu un risc sporit de anomalii cromozomice:

1. îngroşarea pliului nucal identificată în trimestrul I de sarcină este caracteristică pentru sindromul Down;
2. excesul de piele pe ceafă este specific pentru sindromul Turner sau pentru sindromul Down;
3. placenta mare sugerează prezenţa triploidiilor, a hidropsului fetal sau a talasemiei;
4. întârzierea precoce a creşterii se produce în cazul trisomiilor şi a triploidiilor;
5. despicăturile labio-palatine sunt observate frecvent la fetuşii cu trisomii sau triploidie;
6. markerii ecografici sugestivi pentru prezenţa unei anomalii fetale;
7. calcificările abdominale (peritonită meconială);
8. degete permanent flexate (trisomia 18, artrogripoză);
9. defect conotrucal sau defect al trunchiului comun, manifestat ca tetralogie Fallot sau ca defect vascular (sindroamele DiGeorge şi velo-cardio-facial secundare unei deleţii – del22q11);
10. defecte ale osificării boltei craniene (anencefalie);
11. deformări toracice (displazie scheletică);
12. hipertrofia vezicii urinare (valvă uretrală);
13. hipodensitate osoasă (hipofosfatazie);
14. higroma chistică (sindrom Turner);
15. hipoplazia facială şi despicătura palatină (trisomia 13-holoprozencefalie);
16. fracturile (osteogenesis imperfecta);
17. numărul crescut de chisturi coroidale (trisomii);
18. polidactilia (trisomie 13, sindrom Ellis Van-Creveld);
19. pterygium colli (sindrom Turner);

20. semnul lămâii – craniu în formă de lămâie (spina bifida);
21. scurtarea oaselor lungi (displazie osoasă);
22. translucența nucală (trisomia 21);
23. volumul crescut al ventriculilor cerebrali (hidrocefalie).

Ecografia (EUS) are o specificitate a metodei până la 94,7% şi o sensibilitate până la 91.5%. Cu ajutorul EUS se depistează, în prezent, mai bine de 50 de anomalii, dintre care grave anomalii de dezvoltare a creierului: anencefalie, hidrocefalie, hernii spinale şi spino-cerebrale, prozencefalie, microcefalie pronunțată, depistate în până la 95% din cazuri. Metoda de ecocardiografie în 4 proiecții la termenul de până la 18 săptămâni de sarcină permite depistarea a 50 de malformații cardiace. Prenatal, cu un grad mare de probabilitate, se depistează anomaliile de dezvoltare a extremităților (anomalii reducționale ale membrelor), anomalii ale rinichilor (agenezia sau hipoplazia, hidronefroza, polichistoza, distopiile), atrezia tractului gastrointestinal, herniile ombilicale şi diafragmale, situs inversus, despicătura labio-palatină şi microftalmul, malformațiile de dezvoltare.

Astfel, de exemplu, depistarea pliului cervical îngroşat la EUS reprezintă indicație pentru examenul citogenetic al fătului, deoarece acesta este caracteristic pentru un şir de sindroame de etiologie cromozomială, mai cu seamă pentru sindromul Down. În afară de aceasta, acest semn, asociat cu alți markeri ecografici, precum hipoplazia oaselor nazale, profilul facial aplatizat, focarul hiperecogen în ventriculul stâng etc., se depistează în 67% din cazurile de malformații multiple.

De asemenea, metodele neinvazive de diagnostic prenatal se divizează în directe şi indirecte:

1. ***Metode indirecte*** – consultul medico-genetic (metoda genealogică, citogenetică, molecular-biologică), examinarea obstretrico-genicologică, bacteriologică, imunologică, serologică şi biochimică a gravidelor, la care se referă metodele de selectare a femeilor cu risc avansat de naştere a copiilor cu patologii ereditare şi congenitale; metoda boichimică de screening.

2. ***Metodele directe*** – cercetarea directă a stării fătului prin examenul ultrasonografic (EUS), care este o parte componentă indispensabilă a programelor de screening al examenului gravidelor în toate țările dezvoltate din lume, îşi găseşte întrebuințare şi în Republica Moldova.

Practic toate metodele neinvazive, atât cele directe, cât şi cele indirecte, permit depistarea gravidelor din grupa de risc avansat pentru naşterea copiilor cu anomalii congenitale, cărora le este indicat examenul prenatal al fătului cu utilizarea metodelor invazive de cercetare.

Diagnosticul prenatal invaziv are o însemnătate excepţională pentru consultul medico-genetic, deoarece permite trecerea de la probabilitate la prognosticul concret al sănătăţii copilului în grupele cu risc genetic înalt pentru boli genetice – anomalii cromozomiale şi boli monogenice.

Amniocenteza cu studiul cariotipului fetal, efectuată în Republica Moldova (Centrul de Sănătate a Reproducerii şi Genetică Medicală) la 16–18 s. a., permite diagnosticarea celor mai frecvente anomalii cromozomiale numerice şi structurale.

Amniocenteza este procedura de obţinere a unei probe de lichid amniotic prin puncţie transabdominală, ghidată ecografic în scopul examinării genomului fetal.

Lichdul amniotic (LA) conţine celule de origine fetală, care pot fi supuse investigaţiilor citogenetice şi molecular-genetice, testelor ADN pentru depistarea mutaţiilor sau cultivate pentru a efectua analiza cromozomilor (rezultatele se obţin după 2–4 săptămâni). În LA pot fi realizate dozări biochimice, în special AFP şi acetilcolinesteraza, care (împreună cu ecografia fetală) pot diagnostica 99% din cazurile de DTN deschise.

Amniocenteza „clasică" se practică (de obicei, în condiţii de ambulator) la 15–17 săptămâni de gestaţie (după prima zi a UM); în unele centre se foloseşte şi amniocenteza „precoce", la 12–14 săptămâni de sarcină. În ambele cazuri, amniocenteza este precedată de o examinare ecografică atentă pentru a stabili: numărul de fetuşi, conformaţia şi viabilitatea fetală, vârsta gestaţională, poziţia placentei, volumul aproximativ al LA şi locul puncţiei (în funcţie de placentă şi făt). Apoi sub ghidaj ecografic se introduce transabdominal (cu o mişcare lentă, dar continuă) un ac de puncţie rahidiană până în cavitatea amniotică. Primii ml de LA (contaminaţi cu celule materne) se lasă să se scurgă şi apoi cu o altă seringă se aspiră circa 20 ml LA (câţiva ml în cazul amniocentezei precoce. Proporţia reuşitelor este de peste 99%. În 1–2% din cazuri se poate produce o uşoară contaminare cu sânge matern. După amniocenteză se observă ecografic bătăile cordului fetal şi se urmăreşte starea gravidei

(scurgeri vaginale de LA sau sânge, contracții, febră).

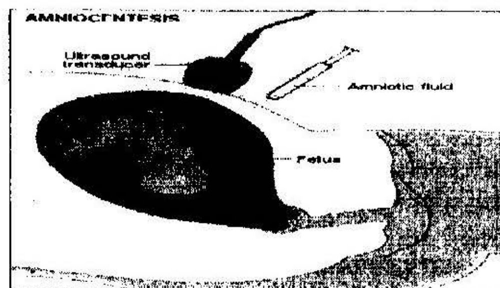


Figura 4.1. **Metoda invazivă de diagnostic prenatal – amniocinteza.**

Complicația majoră a amniocentezei are riscul de 0,5–0,7% de inducere a avortului, peste riscul bazal de 2–3% pentru orice sarcină în trimestrul II. Alte complicații rare sunt: scurgerile mici de LA, infecțiile și lezarea fătului. Amniocenteza precoce are o rată de avort semnificativ mai mare decât cea clasică, comparabilă cu biopsia de vilozități coriale (~2,5%); la aceasta se adaugă și riscul de detresă respiratorie a nou-născutului sau de deformări ortopedice benigne.

Selecția gravidelor pentru diagnosticul prenatal citogenetic este efectuată de medicii geneticieni conform indicațiilor clinice:

- vârsta avansată a genitorilor;
- sarcini cu anamneza obstetricală agravată (avorturi spontane, sarcini stopate în evoluție, anembrionic, infertilitate etc.;
- părinți purtători de aberații cromozomiale echilibrate sau mozaici;
- marcheri ecografici pentru patologie cromozomială;
- nașterea anterioară a copiilor cu malformații congenitale unice sau multiple, nou născuți morți, boli cromozomiale;
- acțiunea factorilor mutageni și teratogeni în perioada precoce a sarcinii, periconcepțional, per. organogeneză etc.

Biopsia vilozităților coriale (BVC) este metoda de obținere a unor fragmente de vilozități coriale, structuri de origine embrionară ce derivă din trofoblast, partea externă a blastocistului. Probele obținute conțin atât celule fetale, cât și celule din decidua maternă, care trebuie îndepărtate cu grijă înainte de analiză. Celulele trofobalstice pot fi utilizate pentru efectuarea unor teste ADN pentru detectarea mutațiilor și analizei

cromosomice directe (datorită activității mitotice înalte a acestor celule) sau după cultivare.

BVC se efectuează la 7–11 săptămâni de gestație, pe cale transcervicală (cu ajutoul unui cateter flexibil) sau transabdominal (cu un ac subțire de puncție rahidiană), sub ghidaj ecografic, în funcție de localizarea placentei. Efectuarea BVC în această perioadă precoce de sarcină permite obținerea mai rapidă a unor rezultate, reducând perioada de incertitudine și stresul psihologic al așteptării lor până la mijlocul trimestrului II, precum în cazul amniocentezei; în plus, dacă se optează pentru întreruperea sarcinii, aceasta se poate face la sfârșitul trimestrului I, prin metode mai facile.

Complicațiile BVC sunt reprezentate de sângerări (40%), avort (1–2% în plus față de nivelul bazal de 2–5% pentru perioada gestațională de 7–12 săptămâni), producerea unor malformații ale membrelor (anomalii transverse) și feței când este practicată înaintea săptămânii a 10-a de sarcină.

Actualmente este posibil diagnosticul prenatal practic al tuturor sindroamelor cromozomiale, al multor malformații congenitale de dezvoltare și aproximativ a 100 de patologii ereditare, defectul biochimic al cărora este cert determinat.

Este cunoscut faptul că 5–10% dintre copiii cu anomalii congenitale se nasc în familiile din „grupa de risc", iar 95% – în familiile, care nu au avut motive să se adreseze la consultul medico-genetic. De aceea, diminuarea frecvenței patologiei ereditare poate fi atinsă numai la examenul în masă (screening) al tuturor gravidelor prin cele mai simple teste: EUS, determinarea nivelului de AFP în serul sangvin și a altor indici nespecifici. Deci, diagnosticul prenatal va juca un rol important în profilaxia patologiei genetice atunci, când ea va fi utilizată cât mai larg. Căutarea căilor, care permit diagnosticul malformațiilor congenitale după careva criterii indirecte, – iată direcția cea mai practică, care atrage atenția cercetătorilor în timpul cel mai apropiat.

Impactul medico-social al patologiei genetice

Luate ca entități clinice distincte, bolile genetice sunt în general rare. Ansamblul celor peste 6 000 de anomalii genetice, precum și gravitatea celor mai multe dintre ele au, însă, deosebite implicații atât pe plan strict medical, cât și pe plan social.

Impactul medico-social al anomaliilor congenitale:

- 50% din toate avorturile cunoscute în trimestrul I de sarcină au o anomalie cromozomială;
- 2–3% dintre nou-născuţi au o anomalie cromozomială;
- 0,6% dintre toţi nou-născuţii au o anomalie cromozomială;
- 50% dintre toţi copiii cu cecitate, dintre toţi copiii cu surditate şi dintre toţi copiii cu retard mental sever au o cauză genetică;
- 30% dintre toţi copiii internaţi în spitale au o boală genetică;
- 40–50% din numărul deceselor copilăriei au o cauză genetică;
- 1% din toate cazurile de malignitate sunt direct determinate de factori genetici;
- 10% din cazurile comune de cancer mamar, de colon sau de ovar au o puternică componentă genetică;
- 5% din populaţia până la vârsta de 25 ani va avea o tulburare în care factorul genetic are un rol important.

Marea majoritate a acestor copii au un handicap fizic sau/şi mental grav, solicitând intens bugetul familiei şi/sau al societăţii pentru întreţinerea, educarea şi recuperarea lor. Naşterea unui copil handicapat genetic declanşează deseori adevărate drame familiale, perturbând serios armonia şi echilibrul familiei. Importanţa medico-socială este reliefată şi de către experţii Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), care încă din 1982 avertizau că: „Orice program naţional care vizează sănătatea pentru toţi, dacă nu ţine seama de bolile genetice, va fi condamnată la eşec".

Spectrul larg pe care l-a câştigat genetica în practica medicală i-a făcut pe unii să afirme că „orice boală implică un coeficient genetic", iar pe alţii, să se întrebe dacă mai există şi altă patologie decât cea genetică?

Subiecte de control:

- Caracterizaţi importanţa diagnosticului prenatal în sistemul de profilaxie a patologiilor genetice.
- Analizaţi cele mai importante caracteristici ale metodelor invazive şi neinvazive de diagnostic prenatal.
- Numiţi principalele caracteristici ale impactului medico-social al patologiilor genetice.

Bibliografie selectivă

1. Bembea M. *Genetică Medicală și clinică*. Oradea: Editura Universității, 2001, 239 p.
2. Covic M. *Genetica Medicală*. Iași, 1988, 478 p.
3. Cox Timothy M., Sinclair John. *Molecular biology in medicine*. New York, 1997. 178 p.
4. Gardner RJM, Sutherland G.R. *Chromosomes abnormalities and genetic counselling*. Oxford. 1989. 235 p.
5. Gorduza E. V. *Compendiu de genetică umană și medicală* / Eusebiu Vlad Gorduza. Iași, 2007. 437 p.
6. Groppa St. *Heredodegenerescențe progresive cerebrale* / Stanislav Groppa. Chișinău, 2006, 210 p.
7. Maximilian C., Ioan D. M. *Genetica Medicală*. București, 1986. 521 p.
8. Mueller Robert F., Young Ian D. *Emery's elements of medical genetics*. New York, 1995, 355 p.
9. Raicu P. *Genetica generală și umană*. București, 1997, 320 p.
10. Stratulat P., Moșin V., Strătilă M., Barbova N., Sprincean M. et. al. *Malformațiile congenitale* / sub red. Stratulat P. Chișinău, 2011, 128 p.
11. Ștefănescu D. *Genetica Medicală. Progrese recente*. București, 1998, 238 p.
12. Бочков. Н.П. *Клиническая генетика* / Н.П. Бочков. Москва, 2006, 480 с.
13. Вахарловский, В. Г., Романенко О. П., Горбунова В. Н. *Генетика в практике педиатра* // Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2009, 288 с.
14. Джонс К. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник*. Пер с англ. Москва, 2011, 1024 с.
15. Козлова С., Демикова Н. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. Атлас-справочник. Изд. 3-е дополн. Москва, 2007, 448 с.
16. *Основы пренатальной диагностики* / под. ред. Юдиной Е.В., Медведева М. В. Москва. 2002, 184 с.
17. *Планирование семьи и репродуктивное здоровье* / Под редакцией Е. В. Гладун и В. Н. Мошин. Кишинэу, 2002, 352 с.
18. *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней* / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.